

JANÁKY MÁRTA

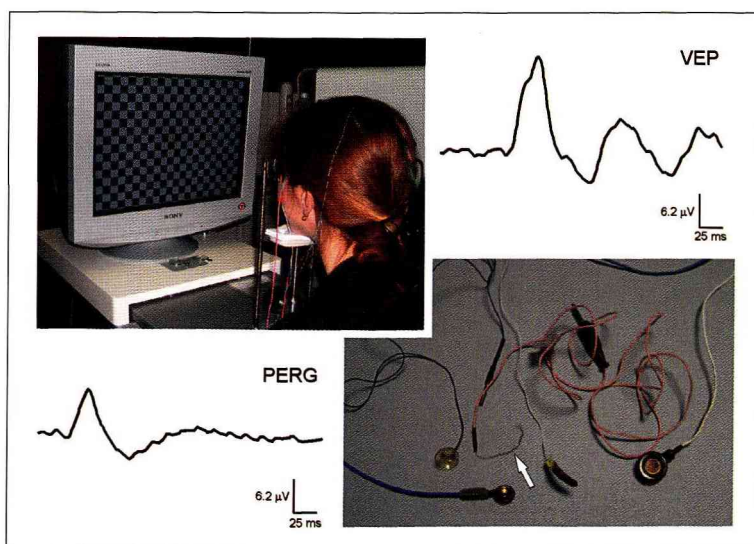
3.1.6. A látópálya rendszer funkcionális vizsgálatai elektrofiziológiai módszerekkel

A Neuro-Ophthalmologia egyik alapvető feladata a látópálya épségének, illetve károsodásának kimutatása. A károsodás jellegének meghatározása, valamint pontos lokalizálása igen fontos, hiszen terápiás következménye is lehet, és egy rossz diagnózis kihat az egyén egész életére, alapvetően befolyásolja életvitelét. A látórendszer funkcionális állapotának felmérésére szolgáló elektrofiziológiai módszerek széles skálája áll a rendelkezésünkre. E módszerek alkalmazásával, helyes megválasztásával lokalizálni lehet a károsodás helyét a retinától a látókéregig. A pigmentepithelium funkcionális épségéről az elektrookulográfia (EOG) nyújt információt. A standardizált elektroretinográfia (ERG) módszere alkalmas a pálcika- és csapfunkció, a bipoláris Müller-sejtek, az amacrin sejtek, illetve a belső retinárétegekben lévő sejtek funkciójának pontos mérésére. A retina centrális, 30 foknyi területét – főleg a csapok működését – a multifokális ERG (mfERG) teszteli. A kontrasztváltozásra érzékeny centrális ganglionsejtek működését a mintázott elektroretinográfia (PERG) mutatja. A retinális ganglionsejtek axonjai a corpus geniculatum laterálisban átkapcsolódva küldik a vizuális információt a látókéregbe, amiről a látókérgi kiváltott válasz vizsgálatával (VEP) kapunk információt. A ganglionsejt-károsodás aszcendáló optikus atrophiahoz vezet; a nervus opticus léziója deszcendáló atrophia miatt visszahat a ganglionsejtek működésére. Kézenfekvő tehát, hogy a PERG és a VEP vizsgálatokat mindig együtt kell alkalmazni. A multifokális technika kifejlesztése (multifokális ERG és multifokális VEP) lehetővé tette, hogy a látótér lokalizált helyeinek működését felmérjük a retina, illetve a látókéreg vonatkozásában. Az elektrofiziológiai módszerek teljes skáláját ritkán használja a klinikai orvos. A sokféle vizsgálat sok időt venne igénybe, megterhelné a beteget. A klinikai tünetek alapján kell kiválasztani azokat a legszükségesebbeket, amelyek közelebb vihetnek a pontos kórisméhez vagy a felvetődő kérdések megválaszolásához.

MINTÁZOTT ELEKTRORETINOGRÁFIA (PERG)

A PERG vizsgálatban vizuális ingerként a számítógép képernyőjén megjelenő fekete-fehér sakktáblaminta szolgál. A látással foglalkozó nemzetközi elektrofiziológiai társaság (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, ISCEV) standard módszerét ajánlott alkalmazni, hiszen így az eredmények és a tapasztalatok összehasonlíthatóak (1). A standard módszer szerint a minta kontrasztja közel 100% legyen (de semmiképp se kevesebb, mint 80%). Az ingerlő mező nagysága 10–16 fok, az alkalmazott négyzetnagyság $0,8 \pm 3$ fok (speciális esetekben, mint például a glaucoma, nagyobb négyzetnagyság is használható). Az alkalmazott filter 1–100 Hz. A PERG kiváltható alacsony vagy magasabb frekvenciájú ingerléssel. Az alacsony (1–3 Hz) frekvenciás ingerlésre az úgynevezett múló (transient) választ kapjuk, 16 Hz ingerfrekvencia felett pedig az úgynevezett állandó (steady state) választ. Ez utóbbit elsősorban a kutatómunkában használjuk, mivel ez a kiváltott válasz matematikai feldolgozásra alkalmas. A klinikai rutinvizsgálatokban a múló választ értékeljük, minthogy az egyedi hullámkomponensek ekkor jól mérhetők, értékelhetők. A VEP és PERG felvételek vizsgálatát, a normál görbéket és a használatos elektródákat az 1. ábra mutatja be.

A javasolt elvezető elektróda a bipoláris Burian–Allen-kontaktlencse-elektroda volt, de ma már más típusúakat is ajánl a standardizációs bizottság. Ilyenek az Arden-féle aranyfólia elektróda, a DTL-szálektroda vagy az alsó szemhéjra akasztható HK-loop elektróda, esetleg az alsó szemhéj bőrére ragasztható hagyományos, az EEG vizsgálatokban is használatos aranycsésze elektróda. Mindegyik fajta elektródának van előnye és hátránya. Sokáig az volt a felfogás, hogy a kontaktlencse típusú elektróda adja a legmegbízhatóbb választ. Ugyanakkor ez az elektróda



1. ábra

A vizsgálati összeállítás (baloldalt felül), ép VEP-regisztrátum (jobboldalt felül), ép PERG-regisztrátum (baloldalt alul), ERG elektródák (jobboldalt alul). A fehér nyíl a DTL-elektrodára mutat (ez a 2007. évi ISCEV-javaslat szerinti elektróda)

öröge, nehezen felhelyezhető, hosszabb vizsgálatokra (pl. a reprodukálhatóság kritériuma miatti ismételésre) kényelmetlen, alkalmazhatatlan. Törekeny és a sterilizálása is körülményes. Mintázott ERG vizsgálatához nehéz a kontaktlencse mellett még a korrekció viselése is. A gyermekek félnek a felhelyezés okozta kellemetlenségtől, fájdalomtól. Ezek a tényezők hátráltatták az ERG vizsgálatunk elterjedését, rutin alkalmazását. A 2007-es ajánlás szerint a retinára jutó képet is rontja, ezért a használatát ma már nem javasolják.

Az Arden-féle aranyfólia elektródát (gold foil) az alsó szemhéj középvonalaiban (mint egy Schirmer-papírt) helyezzük a szemébe, s kívül ragtapasszal rögzítjük (4). Egyszerűbb a viselése és a sterilizálása, mint a kontaktlencséé. Hasonló elven működik az alsó szemhéjra akasztható, ezüstdrótból készített HK-loop elektróda (5). A DTL- vagy szálelektroda ezüst-kloriddal bevont műanyag szál, amely vezetőhuzallal van összekötve. Az alsó szemhéjhoz közel, azzal párhuzamosan, a limbushoz helyezzük el, és a külső orbitaszélnél a bőrön ragtapasszal rögzítjük. A DTL-elektroda olyan vékony, hogy csak kifejezetten érzékeny betegnél szükséges érzéstelenítőcseppet adni. Az elektródát betanított asszisztens felhelyezheti. Olcsó, egyszer használatos, tehát nem kell sterilizálni, nincs fertőzési veszély, és hosszabb vizsgálatok is elvégezhetők a segítségével. Mindkét szemem egyidejűleg is alkalmazható, s emiatt a vizsgálati idő összességében rövidül. Az említett előnyök miatt használata egyre nagyobb teret hódít, 2007-ben ez az ISCEV által javasolt elektróda (6). Az alsó szemhéj középvonalaiban a bőrre ragasztható aranycsésze elektródát csecsemők és kisgyermek vizsgálatára alkalmazzák. Nem okoz szemsérülést, nem kell sterilizálni, de hátránya, hogy az elvezetett jel erőssége kisebb, mint a közvetlenül a szem elülső felületére helyezett elektróda esetén.

A referenciaelektroda a halántéktájra, a fülcimpára vagy a fül mögé, a processus mastoideusra kerülhet. Az elhelyezésére vonatkozó szigorú követelmények nincsenek. A földelést szolgáló elektróda a homlok közepére kerül (aranycsésze elektróda). A vizsgálatot normál pupillaméret mellett, mezópikus megvilágításnál kell végezni. A fénytörési hiba meghatározása után az ingerlés a közeli korrekció viselésével binocularisan történik (a jobban látó szem segíti a rosszabb látású szem fixálását). Ha szimultán VEP vizsgálat is történik, akkor monocularisan kell ingerelni, a nem stimulált szemet letakarva. 200 egyedi válasz átlagát értékeljük. A reprodukálhatóság kritériuma miatt az ingerlést meg kell ismételni.

A LÁTÓKÉRGYI KIVÁLTOTT VÁLASZ VIZSGÁLATA (VEP)

A látókérgi válasz kiváltására alkalmazható diffúz fényinger. Ez lehet stroboszkóplámpa felvillanása vagy fényt kibocsátó dióda (LED) fénye. A diffúz fényingerlésre kapott kiváltott válaszban minden retinális ganglionsejt (X, Y, W) részt vesz. Különböző vezetési sebességű axonjaikon az ingerületek eltérő idő alatt futnak be a kéregbe, emiatt többscsűs görbét kapunk. A válasznak nagy a variabilitása, ezért ritkán alkalmazzuk ezt a módszert.

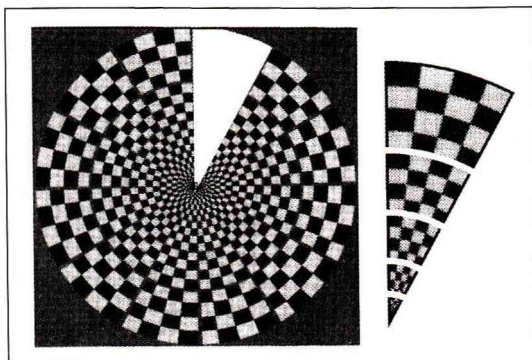
Csecsemőkorban és nem tiszta töröközegek esetén a LED-ingerlés használható, hiszen a vörös LED fénye áthatol az alvó gyermek szemhéján, illetve a borús töröközegeken, s így nyerhetünk némi információt a retina és a látópálya funkciójáról. Gyermekekben alkalmazható a mintamegjenés/megszűnés (pattern onset/offset) ingerlés is. Ezeknek a válaszoknak is nagy a variabilitása. Ha a látásélesség megengedi, a klinikai rutinban a VEP vizsgálatára ingerként szintén a fekete-fehér sakkábraminta fázisfordulása szolgál (1. ábra).

Az ajánlott négyzet nagyság 1 fok és 15 perc (legalább 2 különböző négyzet nagyságú minta alkalmazandó). Amennyiben a minta kontrasztja közelít a 100%-hoz, és az ingerlés frekvenciája 0,5–2 Hz között van, megkapjuk a klinikai rutinvizsgálatokban használható múlt választ (transient VEP, ld. 1. ábra). Magasabb ingerfrekvenciával ingerelve (16 Hz fölött) kapjuk az állandó (steady state) választ. Szűrés: 1–100 Hz-en, 100–100 választ kell átlagolni és értékelni. Az elvezető elektródát (aranycsésze elektróda) a nemzetközi 10/20 rendszer szerint az Oz pontra lehet helyezni (az inion-nasion távolság 10%-ával a protuberancia occipitalis externa fölé, a középvonalon). A fovea és perifovea a kéreg felszínén reprezentálódik, s erről a helyről a mindkét oldalról érkező inger által kiváltott válasz jól elvezethető. Tractusleziók okozta látótérdefektusoknál az elvezető elektróda az O1 és O2 pontra kerülhet, és alkalmazhatjuk az úgynevezett féllátótérfél-ingerlést is. Ilyenkor a fixáloponttól a temporális vagy a nazális látótérfelet ingereljük a sakkábramintával, s az ellentétes oldal sötét marad. A klinikai gyakorlatban ez a módszer nem terjedt el. A referenciaelektroda az ISCEV-ajánlásban az Fz, a földelést az Fpz pontra kerül. A refrakciós hibát korrigálva monocularis ingerlést kell alkalmazni (a nem ingerelt szemet letakarva). Amblyopia gyanúja esetén a binocularis ingerlést is el kell végezni a binocularis facilitáció megítélésére (2).

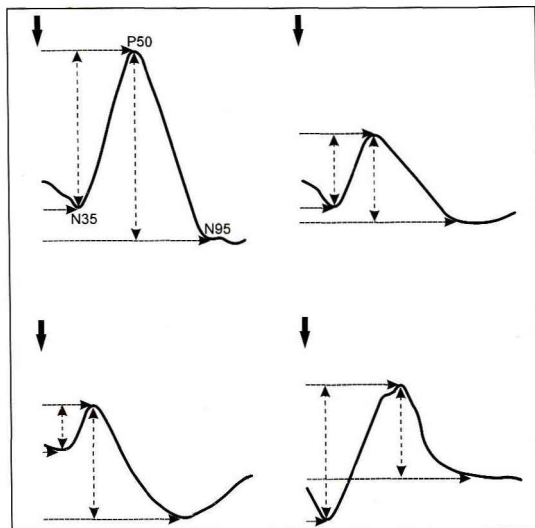
MULTIFOKÁLIS TECHNIKA

A multifokális látókérgi kiváltott válasz (mfVEP) a retina 30 foknyi területében fekvő, körülírt területek ingerlésére keletkező, a látókéreg felől elvezethető kiváltott válaszok sorozata. A kérgi aktivitás a hajas fejbőr occipitalis területére helyezett elektródákkal (aranycsésze elektróda) vezethető el. Bár az elvezetés nagyon hasonlít a hagyományos VEP-nél alkalmazotthoz, az inger és a válasz megjelenítése nagyban különbözik attól.

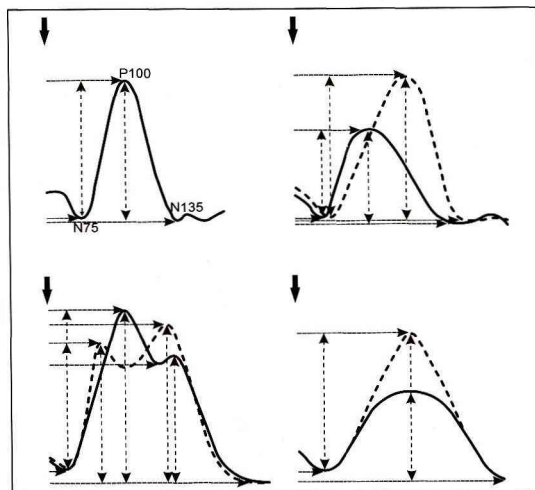
Az elvezető aktív elektróda monopoláris elvezetésnél a középvonalon a hajas fejbőrrre, 4 cm-rel a protuberancia occipitalis externa fölé kerül. Többcsatornás elvezetésnél az inion fölött 1 cm-re, valamint 2–2 cm-re jobbra és balra is elhelyezünk egy-egy elektródát. Az indifferens vagy referenciaelektroda az inionra, a földelést szolgáló elektróda a homlok közepére kerül. Az ingerlésre szolgáló mintázat (dart-board pattern) a számítógép képernyőjén jelenik meg. A céltáblaminta 60 részre (szektorra) van



2. ábra
Multifokális VEP kiváltására szolgáló fekete-fehér céltáblamintázat (dart board) képe baloldalt. A jobb oldalon a hiányzó „kivágott” szektor kinagyított képe látható



3. ábra
A PERG-eltérések sématisz ábrázolása. A: ép PERG-válasz. A pontozott vonalak a csúcsparaméterek kijelölésére szolgálnak. B: csökkent amplitúdójú válasz. C: szelektív N35/P50 hullámmamplitúdó-csökkenés. D: szelektív P50/N95 hullámmamplitúdó-csökkenés



4. ábra
VEP-eltérések sématisz ábrázolása. A: ép válasz. B: folyamatos vonal – csökkent amplitúdójú, normál latenciájú válaszgörbe. Szaggatott vonal – megnyúlt latenciájú, normál amplitúdójú válaszgörbe. C: W-hullámformát mutató (megkettőzött) VEP-válaszok típusai. Folyamatos vonal – a P1 amplitúdó nagyobb, mint a P2. Szaggatott vonal – a P2 amplitúdó nagyobb. D: csökkent amplitúdójú, elhúzott hullámformájú válasz. A vastag fekete nyilak az ingerlés kezdetét jelzik

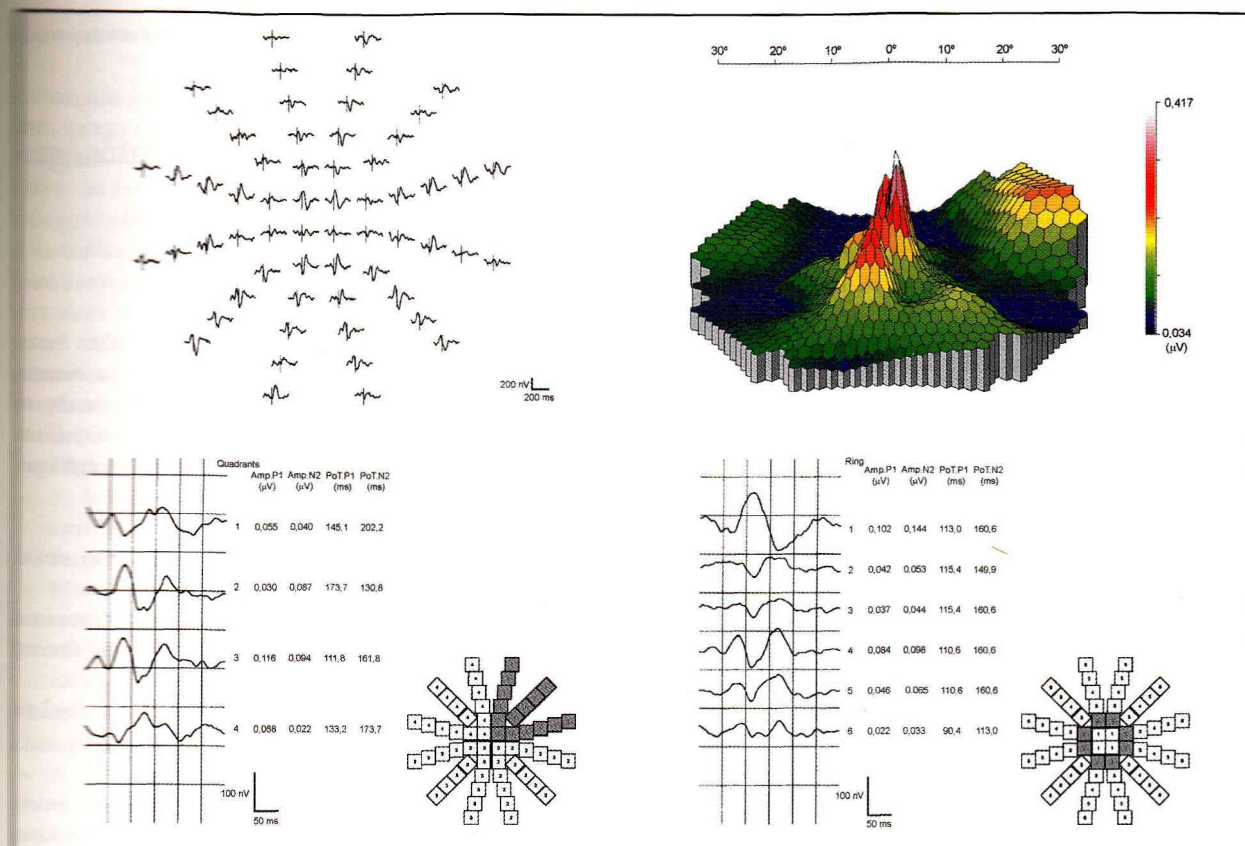
osztva. Mindegyik szektorban 16 négyzet van (nyolc fekete és nyolc fehér, sakktáblamintában). Az egyes szektorok, valamint a bennük lévő négyzetek nagyságát a retina kérgi reprezentációját figyelembe véve tervezték meg. A centrumtól kifelé növekednek, hogy a kérgi felszínen megközelítően megegyező területeket ingereljenek. Ezért például a legbelső szektor 1,2 fok, a legkülső 7 fok széles (2. ábra).

A multifokális technikában minden egyes szektor egymástól függetlenül 12,3 msec-onként megváltozhat. A bennük lévő sakktáblaminta változása random módon történik, amelyben mindegyik elem egy előre meghatározott, úgynevezett m-szekvencia szerint jelenik meg. Ennek eredménye, hogy a képernyő átlagos világossága időben állandó. A képernyő megújulási frekvenciája 60 Hz, a mintavétel frekvenciája pedig 1200 Hz. Erősítés: 100 000, a szűrés 3 és 35 Hz-re van állítva. Az ingerlés menetekre van osztva, a fixáció fenntartása érdekében közbeiktatott pihenőkkel, amely alatt a beteg pisloghat. Az egyes menetek 27 másodpercig tartanak. Az ingerlés hatására a látókéreg felszínéről egy összválaszt lehet elvezetni, amelyből a retina meghatározott területéhez tartozó, összesen 60 kérgi választ (mivel a minta 60 szektort tartalmaz) egy matematikai módszer, a keresztkorreláció segítségével nyerhetjük ki. E válaszokat kerneleknek nevezzük. A multifokális VEP vizsgálat másodrendű kernelekkel dolgozik, amelyekben a gyors egymásutánban következő ingerlésre adott kérgi válaszok deriváltjai, eltérései jelennek meg. Egy válaszgörbe (egy kernel) 200 msec-os időtartamot képvisel. A multifokális VEP vizsgálat ajánlását a standardizációs bizottság még nem készítette el (3).

A KIVÁLTOTT VÁLASZOK ÉRTÉKELÉSE

A PERG értékelésénél meghatározzuk az N35, a P50 és az N95 hullámkomponensek implicit idejét (az implicit idő az inger megjelenésétől az adott csúcspont megjelenéséig eltelt idő, a latenciaidő pedig a két csúcspont közötti időt jelenti), és az N35–P50, valamint P50–N95 amplitúdóértékeket. Meghatározzuk az amplitúdóértékek arányát is: a P50/N95 és N35/P50 arányát a szelektív amplitúdócsökkenés megállapításához. Bár a PERG hullámkomponenseinek pontos generálódási helye még nem tisztázott, az N95 hullámkomponens bizonyítottan az ingerlésre használt mintára specifikus, és ganglionsejt-eredetű. Így a P50/N95 hullámkomponens szelektív csökkenése ganglionsejt-, illetve látóideg-károsodásra utal. Az N35/P50 hullám szelektív károsodása pedig maculabetegségekre jellemző. A P50/N95 és az N35/P50 amplitúdók aránya (ami normálisan 1-nél nagyobb) nem függ a visustól, korai stádiumban – még látásélesség-csökkenést nem mutató esetben is – jelzi, lokalizálja a funkciókárosodást. Az N35/P50 amplitúdócsökkenés gyakran jár együtt P50/N95 amplitúdócsökkenéssel, ilyenkor az arány nem változik: maculabetegségről van szó (3. ábra).

A VEP értékelésénél mérjük az N75, P100 és N135 hullámok csúcslatenciáját, valamint az N75/P100 és a P100/N135 hullámok amplitúdóját. (A VEP irodalom a latenciaidőt használja implicit idő helyett.) A hullámforma-analízisnél megkülönböztetünk normál, W alakú és lapos elhúzott hullámformát. Ez utóbbinál az elhúzottság objektív kifejezésére meghatározzuk az N135–N75 csúcslatenciák különbségét. Mérjük a retina-kéreg átvezetési időt (RTC, Retinal Cortical Time), ami a msec-ban megadott PERG P50-VEP P100 közötti latenciakülönbség, és kifejezi a retina ganglionsejtjeinek ingerületétől az ingernek a látókéregbe érkezéséig eltelt időt (4. ábra). A mfVEP-regisztrátumok feldolgozása során az egyedi görbék összességét (trace array, azaz válasz sor) értékeljük, amelyből mind-



5. ábra

Multifokális látókérgi válaszok (mfVEP). A: válasz sor, B: háromdimenziós ábrázolás, C: A válaszok kvadránsanalízise, D: A válaszok gyűrűanalízise

egyk egyedi görbe kiválasztható; amplitúdója és latenciáértéke kiszámítható. Az egyedi görbék hullámformájának elemzésére az úgynevezett scalar productot (szkaláris szorzatot) használjuk, ami az ideális görbe és az adott elvezetett hullám időben egybeeső (korrespondáló) pontjainak az eltérését mutatja.

Lehetőség van az úgynevezett gyűrűanalízisre, ami a retina koncentrikusan elhelyezkedő területeinek ingerlésére kapott kérgi válaszok átlagolásával kapott eredmények értékelése. A kvadráns-analízisnél a négy retinakvadráns területeiről kiváltott válaszok összeadásával kapott kérgi válaszokat értékeljük. A válasz sor háromdimenziós ábrázolása a leglátványosabb, de ez önmagában semmilyen következtetés levonására nem használható (5. ábra).

Egy egyén két szemének multifokális látókérgi kiváltott válaszai igen hasonlóak, hiszen a két szem retinájának korrespondáló pontjai ugyanoda vetülnek. A féloldali látótérdefektus értékelését így a két szem felől kapott válaszok összevetése segíti. A horizontális és vertikális elvezetés esetén kapott válaszok összevetése is segíti a kóros válaszok pontosabb értékelését.

Irodalom

- Holder GE et al. For the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision: ISCEV standard for clinical pattern electroretinography 2007 update. *Doc Ophthalmol* 2007;114:111–116.
- Odum JV et al. Evoked potentials standard. *Doc Ophthalmol* 2004;108:115–123.
- Janáky M és mtsai. Új fejezet a látókérgi kiváltott válasz vizsgálatok történetében: a multifokális módszer klinikai alkalmazása. *Clin Neurosci/ Idegseb Szeml* 2004;57(11–12):377–383.
- Arden GB et al. A gold foil electrode: Extending the horizons for clinical electroretinography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:421–426.
- Hawlina M et al. New noncorneal HK-Ioop electrode for clinical eletroretinography. *Doc Ophthalmol* 1992;81:253–259.
- Dawson WW et al. Improved electrode for electroretinography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:988–991.